49 VM
Library
188

Ueber

chemische Reizung der Medulla oblongata

mit Rücksicht auf Uraemie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

welche

nebst beigefügten Thesen

mit Zustimmung der Hohen Medicinischen Fakultät

der Königl. Universität zu Greifswald

am

Freitag, den 6. Februar 1885

Vormittags 11 Uhr

öffentlich vertheidigen wird

Eduard Papellier

aus Bayern.

Opponenten:

Otto Vierow. cand. med.
Friedrich Fischbein, cand. med.
Paul Wentz, cand. med.

Greifswald.
Druck von Julius Abel.
1885.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153715_0421

Die Uraemie, der in seinen Erscheinungen so verschiedengestaltete Symptomencomplex bei schweren Nierenerkrankungen, konnte erst in einer Zeit Gegenstand erfolgreichen Studiums werden, in der sich die Chemie und besonders die Physiologie mit der Medizin zu gemeinsamer Arbeit am Krankenbette verband. Wenn nun auch schon am Ende des 16. Jahrh. von einigen Aerzten Erscheinungen an Kranken mit „verhärteten Nieren" beschrieben sind, die wir auf Uraemie beziehen müssen, so wies doch erst am Ende des 18. Jahrh. Cotugno Eiweiss im Urin bei Nierenerkrankung nach. 1827 veröffentlichte sodann Richard Bright sein Epoche machendes Werk über Nierenkrankheiten, in dem er gemeinsam mit dem Chemiker Oven Rees die bedeutende Verarmung des Blutes an Eiweiss und die gleichzeitige Anhäufung von Harnstoff in demselben dargelegt hatte. Nunmehr glaubte man einen Anhaltspunkt für die Erklärung der Uraemie zu besitzen und suchte experimentell, indem man Harnstoff und Harnsäure ins Blut einspritzte, die Lehre von der Uraemie zu begründen. Diese Versuche waren jedoch ohne Erfolg; ebenso diejenigen von Stannius und Scheven bei nephrotomirten Thieren, sowie die Bemühungen von Vauquelin und Segalas durch Verwendung der gesammten Harnbestandtheile Uraemie zu erzeugen.

Erst 1851 mit Frerichs Werk über den Morbus Brightii trat das Studium der Uraemie in eine neue Epoche. Frerichs

stellte drei Haupsätze auf, gemäss deren er die Erklärung der Uraemie entwickelt.

I. Es ist eine bekannte Eigenschaft des Harnstoff, unter günstigen Einflüssen sich leicht in kohlensaures Ammoniak umzuwandeln.

II. Im Blute Urämischer lässt sich stets das kohlensaure Ammoniak chemisch nachweisen.

III. Injectionen von kohlensaurem Ammoniak in das Blut von Thieren bringen die Symptomengruppe der Uraemie hervor.

Die Umsetzung des Harnstoffs in kohlensaures Ammoniak sollte nach Frerichs durch ein bestimmtes, noch nicht näher bekanntes Ferment innerhalb des Gefässsystems erfolgen. Diese Erklärung der urämischen Erscheinungen, zuerst mit allgemeiner Befriedigung aufgenommen, fand gleichwohl in kurzer Zeit vielfachen Widerspruch. Hiermit häuften sich experimentelle Untersuchungen, die sowohl an Zahl als auch an wissenschaftlichem Werth die Beobachtungen am Krankenbett weit hinter sich liessen, eine Thatsache, die zum grössten Theil in dem Wesen der Aufgabe und der Verschiedenheit des zu verwerthenden Objektes beruht.*)

Schottin**) rief 1853 durch Einspritzung von kohlensaurem Natron, schwefelsaurem Natron und schwefelsaurem Kali ins Blut ähnliche Erscheinungen, wie mit kohlensaurem Ammoniak, hervor und erklärt die Uraemie als Folge der Aufnahme von Extractivstoffen ins Blut. Andere Forscher konnten bei ähnlichen Experimenten diese Angabe nicht bestätigen. Wohl aber fanden Hoppe und Oppler im Blute urämischer Kranker wie nephrotomirter

*) Wagner in v. Ziemssens Handbuch.

**) Beiträge zur Charakteristik der Uraemie. Vierordts Archiv 1853, Heft 1.

Thiere Harnstoff, vermissten dagegen das kohlensaure Ammoniak vollständig. Im Blute eines Urämikers wiess Hoppe dreimal so viel Extractivstoffe nach, als normaler Weise sich finden und in einem anderen Fall fand er im Muskel das fünffache des von Schlossberger für den normalen Muskel bestimmten Kreatins. In gleicher Weise läugnen Kühne, Strauch, Zalesky, Güterbock und Buhl das Vorkommen von kohlensaurem Ammoniak im Blute, fanden dagegen den Harnstoff stets vermehrt, während neuerdings wieder von Spiegelberg und Gscheidlin*) kohlensaures Ammoniak im Blute nachgewiesen wurde. Munk und Voit endlich bestreiten überhaupt die Gleichheit der durch kohlensaures Ammoniak hervorgebrachten und der urämischen Erscheinungen.

Auch Oppler bestreitet Satz III der Frerichs'schen Arbeit, indem der Symptomencomplex der Uraemie; wie er ihn am Krankenbett oder an urämischen Thieren kennen gelernt, durchaus nicht mit den Erscheinungen stimme, die bei Injection von kohlensaurem Ammoniak auftreten. Während er bei der Uraemie die ausgeprägteste Depression des gesammten Nervensystems finde, zeige sich hier nur eine Irritation desselben. Beiden Zuständen seien in erster Linie die Convulsionen gemeinsam und auch diese treten seltener bei dem chronischen Morbus Brightii, als bei einer sich acut entwickelnden Uraemie auf. Die ausgeprägte Lethargie, aus der urämische Kranke und Thiere auf keine Weise aufzurütteln sind, habe er bei Injection von kohlensaurem Ammoniak stets vermisst; die Thiere seien nie reaktionslos geworden und hätten sich entweder bald wieder erholt oder seien unter Convulsionen zu Grunde gegangen.

*) Arch. f. Gynäkol. 1872.

Bei der Untersuchung von Satz II, wobei Oppler an Hunden und Kaninchen theils die Nephrotomie, theils Uretherenunterbindung ausführte, auch ausserdem bei einzelnen noch Harnstoff injicirte, konnte er im Blute nie kohlensaures Ammoniak nachweisen, dagegen zeigten seine Blut- und Muskelanalysen eine bedeutende Vermehrung der Extractivstoffe und vermehrten Gehalt an Kreatin und Leucin, die er nicht auf mechanische Zurückhaltung, sondern auf eine veränderte Blutmischung und dadurch bedingte Zersetzungsvorgänge in den Geweben zurückführt. Wie nun in dem von ihm genau untersuchten Muskelgewebe, so müsse es auch im Gehirn zu abnormen Umsetzungen kommen und die uraemischen Erscheinungen — Schwindel, dumpfer Kopfschmerz, Sopor seien die Reaction des Centralnervensystems auf diese Vorgänge.

Schon im folgenden Jahre 1862 erschien die Arbeit von Petroff, die wesentlich andere Resultate, als die von Oppler ergab. Verfasser nephrotomirt, entnimmt unter Beobachtung aller Cautelen, um Umsetzung von Harnstoff in kohlensaures Ammoniak zu vermeiden, aus der Vena jugularis Blut zu verschiedenen Zeiten und untersucht gesondert auf Harnstoff und kohlensaures Ammoniak. Bei dieser künstlich hervorgerufenen Hemmung der Nierenfunction konnte Petroff stets Ammoniak im Blut und in Excreten nachweisen und zwar schon vierundzwanzig Stunden nach der Operation, als noch gar keine uraemischen Erscheinungen bestanden. Den Umstand, dass Oppler kein Ammoniak gefunden habe, erklärt Petroff mit dessen mangelhafter Methode, wobei Ammoniak sich verflüchtigen müsse. Bei weiteren Versuchen mit quantitativer Analyse fand Petroff, dass das Blut vierundzwanzig Stunden nach der Operation viel

weniger Ammoniak enthalte, als achtundvierzig Stunden darnach, im Verhältniss von 1 : 2.9; dagegen ist im Blut nach 24 Stunden weniger freies Ammoniak, während das nach 48 Stunden weniger gebundenes Ammoniak enthält. Bei der Untersuchung des Blutes nach 24 Stunden, wobei noch keinerlei urämische Erscheinungen bestanden, war die Menge des Ammoniak dreimal so klein, als bei ausgebildeten Erscheinungen, so dass also doch ein procentisches Wechselverhältniss zu bestehen scheint. Bei Versuchen mit anderen Stoffen bei intakter Nierenfunction fand Petroff Harnstoff, schwefelsaures Natron, kohlensaures Natron vollkommen wirkungslos, nur bei ganz frisch geglühtem kohlensaurem Natron in grosser Dosis konnte er sehr rasch vorübergehende Erregung und sogar Convulsionen beobachten.

Bei Injection von kohlensaurem Ammoniak bei nicht nephrotomirten Thieren, will Petroff entgegen Oppler stets bedeutende Depression des Nervensystems — Schwäche, völlige Gefühllosigkeit beobachtet haben. Da das Ammoniak in sehr kurzer Zeit aus dem Blut in den Harn übergeht, so ermögliche nur rasche Injection verhältnissmässig concentrirter Lösungen eine gewisse Menge Ammoniak eine Zeit lang im Blut zu erhalten; in diesem Fall ist denn auch das offenbar viel wirksamere, freie Ammoniak in grösserer Menge vorhanden. Die nöthige Menge könne man aber nur durch Nierenexstirpation längere Zeit im Blute erhalten, da dann die vorzüglichste Ausscheidungsquelle entfernt ist; die Erscheinungen nehmen so auch mehr den Charakter von urämischen an. Petroff, der natürlich nicht bestreitet, dass Anhäufung von Extractivstoffen urämische Erscheinungen hervorrufen könne, kommt zu den Schlusssätzen:

I. Wenn die Nierenfunctionen unterbrochen sind, so bildet sich im Blut kohlensaures Ammoniak.

II. Injectionen desselben ins Blut erzeugen Erscheinungen, die den urämischen durchaus ähnlich sind.

III. Der Grad, in dem diese Erscheinungen auftreten, und ihr Charakter sind abhängig von der Menge des Ammoniak im Blut und vom Zustand in welchem dasselbe darin enthalten ist.

In der 1872 erschienenen Arbeit von Rosenstein sind klinische Studien und experimentelle Untersuchungen vereint. Verfasser betont die Mannigfaltigkeit urämischer Anfälle, wobei allerdings motorische Reizungsphänomene in Verbindung mit Coma die häufigste Erscheinung sei; aber es werden auch ausschliesslich Coma und nur Convulsionen beobachtet, wobei das Bewusstsein vollkommen erhalten sei; ja er führt einen Fall eigener Beobachtung an, in dem die Convulsionen, wie bei einer Herderkrankung des Gehirns stets nur halbseitig auftraten. Durch diesen Fall schon werde bewiesen, dass es sich um ein chemisches Gift nur dann handeln könne, wenn von demselben nachzuweisen wäre, dass es etwa durch seinen Einfluss auf die vasomotorischen Nerven Circulationsstörungen im Gehirn und hierdurch die wechselnden Erscheinungen hervorruft, wie sie die Uraemie darbietet. Rosenstein experimentirte mit Fröschen, Kaninchen und Hunden, wobei er kohlensaures Ammoniak theils subcutan gab, theils direkt ins Blut einspritzte. Die Symptome waren überall die gleichen, nach Nierenexstirpation waren kleinere Dosen nothwendig. Dass die Ausscheidung von NH_3 durch die Lungen eine kaum nennenswerthe ist, wurde durch Ausathmen im Nessler's Reagenz sowohl beim Menschen, als in Thierversuchen

constatirt. Verfasser behauptet, es sei ihm nie gelungen, einen der Symptomencomplexe der Uraemie, Convulsionen oder Coma gesondert zu erzeugen; auch konnte er in zwei klinischen Fällen mit ausgesprochen urämischen Erscheinungen keine Spur von NH_3 nachweisen, obwohl beträchtliche Blutmengen, das eine Mal zwecks einer Venäsection, das andere Mal mit der Absicht Transfusion folgen zu lassen, intra vitam entnommen waren. Am Schluss kommt Rosenstein zu dem Satz: „Der hauptsächlichste Unterschied der Wirkung des kohlensauren Ammoniaks und desjenigen Agens, welches Uraemie macht, ist darin gelegen, dass ersteres immer nur einen und denselben Erscheinungscomplex, den der Epilepsie hervorzurufen im Stande ist, während letzteres sowohl den der Epilepsie, als auch allein den des Coma, der Convulsionen und der Delirien producirt".

Den Inhalt dieser letzten drei Arbeiten glaubte ich in etwas ausführlicherer Weise wiedergeben zu müssen, da sie den Standpunkt darlegen, zu dem die Frage über die Entstehung der Uraemie bis jetzt gelangt ist, andererseits aber auch zeigen, wie getheilt die verschiedenen Ansichten sind, wie zum Theil differente Resultate die gleichen oder doch ähnliche Experimente ergeben haben und wie weit wir noch von einem endgültigen Urtheil über die Ätiologie der urämischen Erscheinungen entfernt sind.

Wenn mehrfach die Verschiedenheit urämischer Anfälle, wie man sie am Krankenbett beobachten kann, mit den Erscheinungen nach Injection von kohlensaurem Ammoniak oder anderen Salzen betont wird, so ist doch zu bedenken, dass es sich in den klinischen Fällen um eine mehr oder weniger allmälige Entwicklung des schädlichen Agens handelt, dass die Nierenfunction ganz langsam erlischt, dass erst dann von uns wahrnehmbare Er-

scheinungen auftreten, wenn ein bestimmter Theil des Nierenparenchyms ausgeschaltet ist, so dass eine grössere Menge der Uraemie bedingenden Noxe im Blutstrom kreist, als das noch functionsfähige Nierengewebe eliminiren kann. Hier ist die Ausscheidung eine sich langsam verringernde, die Noxe steigt allmälig; bei den Experimenten mit Unterbindung oder Exstirpation der Niere ist die Ausscheidung durch das Harnorgan fast mit einem Schlag aufgehoben; bei den Versuchen mit intacter Nierenfunction ist die Entfernung des schädlichen Agens eine sehr leichte, und was die gesunde Niere speziell in dieser Beziehung zu leisten vermag, ist zur Genüge bekannt. Eine vielleicht zu wenig beachtete Rolle spielt bei den klinischen Fällen von Uraemie, wo es zu keinen Krampferscheinungen kommt, gewiss auch der sog. allmälig einschleichende Reiz, der Organismus gewöhnt sich gewissermassen an die geringen, wenn auch mit zunehmender Destruction des Nierengewebes nach und nach steigenden Dosen des urämischen Giftes und es kommt zu einer Zerstörung des Gesammtorganismus bevor Krampfzustände auftreten, wie wir dies ja auch bei Uteruscarcinom mit Ureterencompression und bei Cholera asiatica sehen.

Da nun die urämischen Anfälle nothwendig cerebraler Natur sind, indem je nach der Höhe der Rückenmarksdurchschneidung nur Krämpfe der vorderen Extremitäten, oder überhaupt keine mehr auftreten, so musste es von Interesse sein, die Wirkung direkter Application auf Hemisphären und besonders Medulla oblongata von denjenigen Stoffen, welche die Ursache der Uraemie sein sollten, zu studiren. Dies ist denn auch Aufgabe vorliegender im hiesigen physiologischen Institut ausgeführter Versuche gewesen.

Bevor ich zu den einzelnen Gruppen von Experimenten

übergehe, sei bemerkt, dass das Material aus Kaninchen und Fröschen bestand, wobei jedoch auf erstere besonderes Gewicht gelegt wurde, da Untersuchungen über Apathie, Bewusstlosigkeit etc. schon bei diesen mit bedeutenden Schwierigkeiten zu kämpfen haben.

Zunächst soll die Technik der operativen Vorbereitung, von der ja der ganze Versuch abhängt, mit einigen Worten illustrirt werden.

Die Thiere (Kaninchen) werden aufgebunden und mit Äther narkotisirt. Sodann wird zur Freilegung der Grosshirnhemisphären ein 4—5 cm. langer Schnitt längs des Verlaufes der Sutura sagittalis bis auf das Periost geführt. Dieses sowie die Weichtheile werden zur Seite gedrängt, worauf unter Vermeidung des in der Medianlinie verlaufenden venösen Sinus $^1/_2$ cm. von diesem entfernt mit spitzen Knochenzangen Knochenplatten in der Breite von circa $1^1/_2$ und der Länge von 2 cm. abgetragen werden. Das abgebundene Thier, welches aus der Narcose erwacht, sich von der vorbereitenden Operation erholt hat, ist zum eigentlichen Versuche fertig.

Grössere Sorgfalt als diese Operation, welche von den Thieren stets leicht ertragen wird, erfordert die Freilegung der Medulla. Hier können wegen der zu starken Muskelentwicklung und dadurch bedingten Vertiefung der Operationswunde, wobei starke Blutungen kaum zu vermeiden sind, nur kleine oder mittelgrosse Thiere mit Vortheil verwandt werden. Das Thier wird, wie oben aufgebunden und narkotisirt, sodann führt man ausgehend von der Protuberantia ossis occipitis externa in der Mittellinie einen 4—5 cm. langen Schnitt. Hierauf werden die oberflächlichen und tiefern Nackenmuskeln mehr schabend als schneidend abpräparirt, wobei man sich stets hart an den Knochen hält, so dass unnöthige Blutungen in vielen

Fällen ganz vermieden werden können. Die nun in der Tiefe als opalescirende Fläche erscheinende Membrana obturatoria wird mittels eines Kreuzschnittes vorsichtig durchtrennt, wornach Liquor cerebrospinalis den so geschaffenen Trichter erfüllt. Diese Flüssigkeitsmenge wird durch einen Schwamm weggenommen, worauf der noch vorhandene Liquor ein dem Rhythmus der Respiration entsprechendes Steigen und Fallen zeigt. In der Tiefe liegt nunmehr die Spitze des Calamus scriptorius frei vor Augen. Stets wurde nach dieser Operation das aus der Narcose erwachte Thier einige Zeit beobachtet, um sicher zu stellen, dass keine traumatischen Verletzungen durch den operativen Eingriff geschaffen worden waren. Auch dieses Verfahren wurde von den Thieren gut ertragen.

Gruppe I.

Kohlensaures Ammoniak.

Begonnen wurden die Versuche mit dem in Bezug auf Uraemie so vielfach discreditirten kohlensauren Ammoniak.

A. Grosshirn-Hemisphaeren.

1. Versuch.

Einem grossen Kaninchen wird um 10 Uhr 0,25 gr. kohlensaures Ammoniak auf beide Hemisphären gestreut. Nach 4 Minuten springt das Thier ohne äussere Anregung plötzlich auf und mit einigen grossen Sätzen durchs Zimmer, nachdem die Hinterextremitäten zuerst einige gewaltsame aber erfolglose Anstrengungen, den Körper vorwärts zu stossen, gemacht hatten. Das Thier wich hierbei von geraden Linien nicht ab, so dass es sich mehrmals heftig an Tischbeinen anstiess. Das zur Ruhe gekommene Thier kauert mit dem Vorderkörper nach unten, balancirt gut auf den ganz eng an einander liegenden Beinen und zeigt auf Stoss allseitig gesteigerte Reflexerregbarkeit. Auf

Anstoss erfolgen mehrmalige Reitbahnbewegungen, wogegen es zu keinen spontanen Bewegungungen mehr kommt, das Thier vielmehr in einen comatösen Zustand verfällt, wobei die Reflexe immer mehr abnehmen und das Thier nicht mehr im Stande ist, seinen Körper zu tragen. 10 Uhr 20 Min. wird die obige Dosis wiederholt, ohne dass eine weitere Erregung eintritt. Nach weiteren 15 Minuten macht das Coma einer mässigen Beweglichkeit Platz, Reflexe werden wieder normal, es kommt sogar zu völlig coordinirten Putzbewegungen, wobei sich das Thier auf die Hinterbeine setzt. Puls- und Athemfrequenz zeigen von einer geringen Erregung, die noch von der vorbereitenden Operation herrührte, keine nennenswerthe Veränderung, Paresen treten nicht auf. Nach 24 Stunden hat sich das Kaninchen vollkommen erholt und bleibt am Leben.

2. Versuch.

Ein kleines Kaninchen erhält in Pausen von 5 Minuten im Ganzen 0.5 gr. aufgestreut. Erst nach der zweiten Application zeigt sich eine Erregung, die sich in sehr lebhaften Bewegungen äussert. Auch hier Erhöhung der Reflexerregbarkeit, die jedoch noch vor der dritten Aufstreuung rasch wieder abnimmt und einem sich mehr und mehr vertiefenden Coma Platz macht. Respirationsbewegungen werden unregelmässig und 20 Minuten nach der ersten Application tritt der Tod ein.

3. Versuch.

Bei einem kleinen Kaninchen werden beide Hemisphären mit einer gesättigten Lösung zweimal überpinselt. Die alsbald zu beobachtende Wirkung war eine erhöhte Erregbarkeit neben einer aktiven ganz bedeutend gesteigerten Bewegungslust. Hierbei waren alle Bewegungen

streng coordinirt, nicht die geringste Spur von Spasmus zu erkennen. Wurde das Thier von vorne mit einem Stabe gereizt, so sprang es gegen diesen an und machte gewissermaassen einen kampflustigen Eindruck. Diese Aufpinselungen wurden in verschiedenen Zwischenräumen, nachdem das Thier wieder ruhig geworden war, mit dem gleichen Erfolg dreimal wiederholt. Zuletzt wurde nochmals 0,25 gr. kohlensaures Ammoniak in Pulverform aufgelegt, worauf fast sofort grosse Ruhe eintrat, so dass das Thier nur auf energische Reizung die oben beschriebenen Bewegungen ausführte und auch ein gewisses spastisches Moment nicht zu verkennen war. Das nicht mehr gereizte Thier verharrt in dem Zustand der Ruhe, hält sich durchaus nicht mehr so gut auf den Beinen und zittert zuweilen leicht am ganzen Körper. Ein eigentlich komatöser Zustand tritt nicht ein, die Reflexe sind herabgesetzt, Herzschlag und Respiration sind normal, dagegen besteht bedeutende Mydriasis, mit der auch Sehstörungen verbunden scheinen. $1^1/_2$ Stunden nach der ersten Pinselung macht das Thier wieder spontane Bewegungen, wobei jedoch die Hinterextremitäten leichte Paresen zeigen. Diese verschwinden bis zum nächsten Tag, das Thier erholt sich vollkommen und bleibt am Leben.

Da die cerebrale Einwirkung der urämischen Noxe keinem Zweifel unterliegt, so konnte es sich betreffs ihres Angriffspunktes nach den bisher gemachten Erfahrungen nur um Centra der Grosshirnrinde oder der Medulla oblongata handeln. Hughlings-Jackson verlegte nach dem Ergebniss seiner klinisch-pathologischen Studien bei epileptiformen Krämpfen das Centrum, welches die Convulsionen auslösen sollte, in gewisse Rindenpartien der Grosshirnhemisphären. Diese Annahme wurde, im Gegensatz zu früheren Versuchen, durch die Untersuchun-

gen von Landois und Eulenburg bestätigt. Diese Forscher sahen nach Application von Chlornatrium auf die Grosshirnhemisphären spastische Bewegungen an den Extremitäten auftreten, wie dies schon Fritsch u. Hitzig bei electrischer Reizung beobachtet hatten. Auch Luciani rief neuerdings ähnliche Erscheinungen hervor, indem er die Grosshirnrinde durch Schaben mechanisch reizte.

Für vorliegende Arbeit war es nach diesen Erfahrungen von Interesse auch die Wirkung chemischer Reize auf die Grosshirnrinde zu untersuchen und musste hierzu gerade das kohlensaure Ammoniak wegen seiner energischen Einwirkung auf lebendes Gewebe geeignet sein. Die hauptsächlichsten Erscheinungen, welche uns bei diesen Versuchen entgegen treten, sind eine hochgradige Erregung, die sich in aktiven Bewegungen und einer bedeutenden Reflexerhöhung kundgeben. Die aktive Bewegungslust sinkt in der Folge wieder, auf Reizung kommt es zu Zwangsbewegungen und unter Abnahme der Reflexe tritt ein sich allmälig vertiefendes Coma auf. Dieses geht nach einiger Zeit vorüber und es treten wieder völlig normale Verhältnisse auf. Zu Krampferscheinungen kam es nie, doch war in einem Fall der spastische Charakter der auf Reizung ausgelösten Bewegungen stark ausgeprägt.

Die neueren Untersuchungen von Kussmaul, Landois und Hermann verlegen das Krampfcentrum — und auf epileptiforme Krämpfe müssen wir bei Untersuchungen über Uraemie ja doch immer wieder zurückgreifen — vielmehr in die Medulla oblongata. Nothnagel suchte dieselbe durch direkte Reizung zu begrenzen und giebt hierfür die Gegend von dem Bereich oberhalb der Ala cinerea aufwärts bis an die Vierhügel an. Es wurde deshalb auch ein besonderer Werth auf das Verhalten der ver-

schiedenen Stoffe, welche hier in Betracht kommen, bei ihrer Application auf die Medulla gelegt und die folgenden Versuche beziehen sich nur auf eine derartige Einwirkung.

B. Medulla oblongata.

1. Versuch.

Mittelgrosses Kaninchen. Nach Freilegung des Calamus scriptorius ohne nennenswerthe Blutung wird 0,25 gr. kohlensaures Ammoniak in Pulverform in die trichterförmige Oeffnung geschüttet. Das Thier verfällt momentan wie vom Blitz getroffen in die heftigsten klonischen Convulsionen, die von Zeit zu Zeit durch tonische Zuckungen unterbrochen sind. Gellendes Aufschreien verräth gleichzeitig den verursachten Schmerz. Das Thier erhält während des Anfalls das Gleichgewicht und richtet sich, wenn durch die Convulsionen auf die Seite geworfen, rasch wieder auf. Der Kopf wird in den Boden gedreht. Nach etwas über 1 Minute ist der Anfall vorüber und geht rasch in einen tief komatösen Zustand über, während dessen wohl durch Reizung des vasomotorischen Centrums eine heftige Blutung eintritt. Die Respiration ist ziemlich regelmässig, von 96 auf 120 gesteigert, die Athemzüge sind tiefer, aber kürzer. Herzschlag ist kaum verändert. Die Iris, zuerst stark verengt, erweitert sich wieder, der Cornealreflex ist völlig erloschen. Die Körperreflexe zeigen sich bei leichtem Stoss auf der linken Seite herabgesetzt, dagegen rechts verstärkt. 20 Minuten nach dem Anfall erfolgt unter der Erscheinung von Herzlähmung der Tod.

2. Versuch.

Mittelgrosses Kaninchen. Bei der Operation mässige Blutung; diesmal wird nur 0.1 gr. aufgestreut. Sämmtliche Erscheinungen mit Ausnahme des Schreiens sind

milder. Die Reaction erfolgt gleichfalls blitzartig. Da das Thier sich nach 4 Minuten erholt hat, wird die Dosis verdoppelt, was bedeutende Verstärkung der Erscheinungen zur Folge hat. Das Thier bäumt sich auf und sucht dem heftigen Reiz zu entfliehen, wobei sich jedoch schon Lähmungen der Hinterextremitäten zeigen. Es folgen oftmalige Manègebewegungen, der Kopf wird in den Boden gedreht und das Thier sucht die reizende Substanz mit den Hinterfüssen aus der Wunde zu entfernen. Nach abermals 3 Minuten tritt Ruhe ein, das Thier liegt mit geschlossenen Liedern und den Kopf auf dem Boden da, wobei die Extremitäten weit ausgestreckt und abducirt sind. Schall- oder sonstige Schreckreize zeigen sich absolut wirkungslos, die Körperreflexe sind fast zur vollständigen Reactionslosigkeit herabgesetzt. Die Athmung, welche vertieft, jedoch kaum frequenter erscheint, zeigt wenige Minuten einen schnappenden Charakter, wird sodann mit einer raschen Steigerung von 20 Athemzügen mehr in der Minute wieder vollkommen regelmässig. Jetzt treten Corneal- und Conjunctivalreflexe mit Erweiterung der Pupille wieder auf, das Thier reagirt auf leichte, streichelnde Berührungen, indem es den Kopf zuwendet, während Reize, die auf Gesichtssinn und Gehör berechnet sind, in keiner Weise beantwortet werden. Eine Stunde nach dem zweiten Anfall hat sich das Thier bedeutend erholt, auf Stoss erfolgen einige plumpe Bewegungen, die sich durch ihre spastische Natur auszeichnen, spontane Bewegungen werden auch in der folgenden Stunde nicht beobachtet. Das Kaninchen bleibt am Leben, die geringen Paresen der Hinterbeine verschwinden erst am fünften Tage.

3. Versuch.

Mittelgrosses Kaninchen. Von kohlensaurem Am-

moniak ist eine concentrirte Lösung hergestellt, die auf der Zunge mässig salzige Empfindung mit einem ganz geringen Nebengefühl des Stechenden erzeugt. Hiervon werden mittelst eines Tropfglases zwei Tropfen auf die Medulla auffliessen lassen. Nach 20 Minuten beginnt unter Ausstossung von mehr klagenden Lauten der Krampfanfall, wobei das Thier den Kopf wieder gegen den Boden dreht und stets aufs Neue dunkle Theile des Zimmers aufsucht. Hierbei arbeitet das Thier mit den Hinterbeinen in einer Art von Wirbelbewegung vorwärts, ohne dass es jedoch recht vom Platze kommt, da die Vorderbeine total gelähmt sind und der Kopf drehende Bewegungen gegen den Boden ausführt. Nach $1^1/_2$ Minuten ist der Anfall vorüber, das Thier liegt jetzt auf der Seite und wird nur noch hie und da durch einige tonische Streckungen erschüttert. Athmung ist vertieft, von 100 auf 132 beschleunigt, ebenso erscheint die Pulsfrequenz erhöht (ganz genaues Zählen ist ja bei Kaninchen wegen der Frequenz und der schon durch Festhalten bedingten Erregung sehr erschwert). Das Thier wird aufgerichtet und erhält nun das Gleichgewicht; die Körperreflexe sind sämmtlich herabgesetzt und unter Verlangsamung der Respiration bis auf 80, des Pulses von 190 auf 120 tritt ein tief komatöser Zustand ein, wobei das Thier völlig reactionslos wird. Dieser Zustand dauert wenig über eine Stunde, wonach die Athmung wieder eine Frequenz von 120 zeigt, reflectorische Bewegungen wieder ausgelöst werden und auf Anstoss wenige spastische Bewegungen erfolgen. Das Thier macht jetzt sogar vereinzelte spontane Bewegungen, bewegt sich gegen einen vorgehaltenen Gegenstand, um denselben zu beriechen. In dem kurz darnach gelassenen Urin wird Eiweiss vermisst, dagegen werden Spuren von Zucker nachgewiesen. Das Thier erholt sich vollkommen.

4. Versuch.

Einem Kaninchen, dem vor 3 Wochen die Hemisphären blosgelegt worden waren und das sich vollkommen erholt hat, wird die Medulla ohne Blutung eröffnet. Nun wird von einer Lösung, die in 10 Theilen Wasser ein Theil einer gesättigten Lösung von kohlensaurem Ammoniak enthält, ein Tropfen auffliessen lassen, wobei jegliche Reaction ausbleibt. 10 Minuten später werden 3 Tropfen dieser Lösung applicirt, die nach 15 Secunden unter Pupillencontraction das Thier aufspringen lassen, das gleichzeitig Harn und Koth ausstösst. Die Respiration ist unregelmässig und etwas beschleunigt, während das Kaninchen 2 Minuten lang unruhig auf dem Tisch umhertrippelt ohne hierbei eine bestimmte Richtung einzuhalten. Mittlerweile ist die Athemfrequenz unter bedeutender Vertiefung auf 62 herabgegangen, das Thier lässt den Kopf auf die weit ausgestreckten Vorderbeine sinken, hat die Lider fast ganz zugekniffen, während die Pupille wieder normal weit erscheint und liegt unter Herabsetzung sämmtlicher Reflexe vollkommen indifferent auf dem Tisch. Dieser komatöse Zustand wird von Zeit zu Zeit durch Zuckungen theils des ganzen Körpers, theils einzelner Muskelpartien unterbrochen. Nach 45 Minuten tritt ganz plötzlich eine restitutio ad integrum ein. Dieser Versuch wird an demselben Thier mehrmals mit wechselnder Dosis wiederholt, wobei mit 8 Tropfen die ersten Krampfanfälle und Lautäusserungen auftreten, während 2 Tropfen noch kaum eine Wirkung zeigten. Eine Verlängerung des Coma durch Steigerung der Dosis (bis 8 Tropfen) war nicht zu erkennen.

5. Versuch.

Kohlensaures Ammoniak in Opium-Narkose.

Grosses Kaninchen. Um die Thätigkeit des Gross-

hirns auszuschalten und die Wirkung der Opiumnarkose zu erproben, wird kohlensaures Ammoniak in tiefer Opiumnarkose applicirt. Zu diesem Zweck wird Tinct. Opii simplex mit destillirtem Wasser bis zur Farbe eines feurigen Rheinweines verdünnt, filtrirt und langsam mit Unterbrechungen in beide Venae jugulares injicirt. Während dieser $^1/_2$ Stunde dauernden Operation kommt es mehrmals zu heftigen Convulsionen, die Athmung wird erst mit Eintritt einer tiefern Narkose ganz regelmässig und tief. Nun wird, wie bisher, die Medulla freigelegt, wobei wegen der Grösse des Thieres eine stärkere Blutung nicht zu vermeiden war. Nachdem diese gestillt, werden 0,5 gr. kohlensaures Ammoniak in Substanz aufgelegt, also eine Dosis, die bei anderen Thieren die heftigsten Convulsionen ausgelöst hätte. Sofort wird die bisherige ruhige Athmung unregelmässig und von 112 auf 148 beschleunigt, auch der Herzschlag zeigt geringe Beschleunigung. Nach $^3/_4$ Minuten beginnen unter Pupillen-Erweiterung in den Weichen ganz minimale fibrilläre Muskelzuckungen, das Thier macht einige tonische Streckungen, legt den Kopf auf die andere Seite, es folgen vier stertoröse Athemzüge, geringe terminale Erschütterungen des ganzen Körpers, worauf der Tod eintritt.

6. Versuch.
Ammoniak-Gas.

Bei einem Thier, dem früher bereits die Grosshirnhemisphären freigelegt worden waren, wird die Medulla unter mässiger Blutung eröffnet. Das Thier zeigt sich nach der Operation etwas angegriffen. Nun wird unter geringem Druck Ammoniak in Gasform auf die Medulla applicirt. Momentan, mit dem Auffliessen des Stromes wird die Athmung unregelmässig und beschleunigt, nach

wenigen Sekunden treten heftige Krämpfe auf, die exquisit klonischen Charakter zeigen und denen das Thier ohne Lautäusserung innerhalb einer Minute erliegt.

C.

Kohlensaures Ammoniak bei Fröschen; Medulla oblongata.

Bei mehreren Fröschen wurde kohlensaures Ammoniak in kleinen Dosen aufgestreut. Die Thiere zeigten alsbald vermehrten Bewegungstrieb, bis nach 2—3 Minuten die ersten tonischen Zuckungen auftraten, die bei äusseren mechanischen Reizen sofort einen mehr klonischen Charakter annahmen. Die Thiere wurden auf den Rücken geworfen, ohne durch geeignete coordinirte Bewegungen zunächst eine normale Position wiedererlangen zu können. Der Anfall macht nach 1—1½ Minuten einem tiefen Coma Platz, Athmungsfrequenz ist bedeutend herabgesetzt, Herzschlag kaum zu fühlen, sämmtliche Reflexe gleich 0.

So blieben die Thiere Stunden lang liegen, erholten sich jedoch in der Mehrzahl bis zum folgenden Tage vollkommen. Bei grösseren Dosen dauerte die Zeit bis zu den ersten Erscheinungen im Vergleich zum Kaninchen ebenfalls verhältnissmässig lang (nicht unter 1 Minute). Die Thiere machten öfters noch vollkommen coordinirte Bewegungen, um den reizenden Stoff mit den Hinterextremitäten aus der Wunde zu entfernen, bis sie von Spasmen, die hier sofort klonischen Charakter zeigten, überfallen wurden und nun die obigen Erscheinungen, nur in verstärktem Maasse zeigten. Auch Lautäusserungen des Schmerzes wurden mehrmals beobachtet. Die Thiere gingen entweder sofort im Anfall zu Grunde, oder ein tiefes Coma führte sie langsamer dem Ende entgegen.

Bei einem anderen Versuchsthiere wird unter möglichst geringem Druck Ammoniakgas auf die Medulla geleitet.

Das grosse, sehr muntere Thier, welches nur mit Mühe festgehalten wird, kommt $^1/_2$ Minute nach Beginn des Stromes zu vollkommener Ruhe, wobei Respiration und Puls rasch abfallen. Der vorher hochgetragene Kopf sinkt auf den Tisch und die Extremitäten werden an den Leib gezogen. Erst nach $^3/_4$ Minuten, während welcher fortwährend ein schwacher Strom aufgeflossen ist, beginnen heftige tonische Krämpfe mit hochgradigem Opisthotonus, worauf der Strom sofort abgestellt wird. Die Reaction der Conjunctiva und Cornea ist vollkommen erloschen, ebenso jede Reflexauslösung an den Extremitäten. Nach $^1/_2$ Minute ist der Anfall beendet und es folgt ein Stadium der Ruhe, während dessen das Thier mit geschlossenen Lidern wie todt daliegt, die Respiration kaum sichtbar, der Herzschlag nicht zu fühlen ist. Nach weiteren $3^1/_2$ Minuten beginnen abermals, ohne jede äussere Einwirkung heftige Krämpfe, die nach $^1/_2$ Minute unter den wildesten klonischen Erschütterungen den letalen Ausgang herbeiführen.

Kohlensäure allein bei einem anderen Thiere in derselben Weise applicirt, konnte keine Krämpfe hervorrufen. Unter Herabsetzung der Athemfrequenz wurde das Thier auffallend ruhig, führte nur auf äussere Reize kurze Bewegungen aus und erholte sich innerhalb einer halben Stunde vollkommen.

Betrachten wir die Erscheinungen, welche uns bei direkter Applikation des kohlensauren Ammoniaks auf das Centralnervensystem entgegentreten, so fällt uns sofort der Unterschied in der Wirkung bei grösseren und kleineren Dosen auf, ein Unterschied, der bei weniger heftigen Noxen, wie wir weiter unten sehen werden, noch schärfer hervortritt. Bei grösseren Dosen werden die Erscheinungen gewissermassen überstürzt, es kann zu keinem typischen Bild kommen, da die sofort blitzartig auftretenden Krämpfe

Symptome milderen Charakters, wie wir sie vom Krankenbette kennen, vollständig verdecken, es wird uns, um einen Vergleich zu gebrauchen, nur der letzte Akt eines schweren Krankheitsdramas vor Augen geführt. Wird der Anfall trotzdem überstanden, so zeigt sich uns ein Bild, das in der That mit dem klinischen Vieles gemeinsam, zum mindesten grosse Aehnlichkeit hat. Bedeutend anders gestalten sich die Erscheinungen, wenn wir kleine Dosen in Anwendung ziehen. Wir haben es dann meistens in der Hand, ausschliesslich Coma hervorzurufen, oder auch durch Verstärkung der Dosis Coma mit nachfolgenden motorischen Reizungsphänomenen zu erzeugen. Der Vorwurf, welcher den experimentellen Versuchen durch Injection ins Blut urämische Erscheinungen zu erzeugen, so vielfach gemacht wird, dass hierdurch nie Coma oder Convulsionen gesondert hervorgerufen würden, dürfte hier wegfallen, auch scheinen uns die Versuche mit directer Application, da die Freilegung der Medulla beim Kaninchen in der That keine sehr angreifende Operation darstellt, von manchen, schwer zu controlirenden Momenten frei zu sein, die bei der Injektionsmethode ins Gewicht fallen. Wir sind bei unsern Versuchen viel unabhängiger von der Funktion der Niere, brauchen keine raschen Umsetzungen im kreisenden Blut zu befürchten, sind endlich nicht gezwungen, eine grössere Dosis unter immerhin zu beachtendem Druck in die Blutbahn zu werfen, respektive wegen der raschen Ausscheidung darin zu erhalten. Die andere Frage, ob sich wirklich kohlensaures Ammoniak in hinreichender Menge im Blute anhäuft, um die bei obigen Versuchen beobachteten Erscheinungen hervorzurufen, gehört nicht in den Kreis unserer Untersuchung, wir müssen nur an dem Satze festhalten, dass das kohlensaure Ammoniak in der That Erscheinungen hervor-

rufen kann, die den Symptomen von Uraemie durchaus ähnlich sind. Dass Ammoniak in Gasform genau so wie das Salz wirkt, zeigt der oben angeführte Versuch mit einem Frosche und einem Kaninchen zur Genüge. Auffallend ist die bedeutende Zeitdifferenz in der Wirkung beim Säugethier und beim Kaltblüter, wogegen bei letzterem die Heftigkeit der Erscheinungen noch um ein bedeutendes überwiegt, auch die Resistenz gegen die Noxe eine geringere zu sein scheint. Eine so vollkommene und verhältnissmässig so rasche restitutio ad integrum auch nach den heftigsten Anfällen, wie bei der Mehrzahl der Kaninchen, konnten wir bei Fröschen selten beobachten. Auf eine Betrachtung der Einzelerscheinungen, welche die von uns künstlich erzeugten Anfälle begleiten, gehen wir erst am Schluss unserer Studie ein. Der zweiten Gruppe von Versuchen liegt als chemische Noxe der Harnstoff zu Grunde.

Gruppe II.

Harnstoff.

1. Versuch.

Bei einem mittelgrossen Kaninchen wird der calamus scriptorius ohne jede Blutung freigelegt, worauf ein Harnstoffkrystall von der Grösse eines halben Hanfkornes aufgelegt wird. Das Thier zeigt absolut keine Veränderung mit Ausnahme einer geringen Unregelmässigkeit in der Athmung und einer mässigen Steigerung aller Körperreflexe. Dieselbe Dosis wird in der nächsten halben Stunde noch viermal wiederholt, wobei es stets zu einer vorübergehenden Steigerung der Athemfrequenz kommt. Das Thier, welches zuerst lebhafte Bewegungen ausführte, zeigt nach der 3. Darreichung Lähmungen der Vorderbeine, wird nun unter Reflexherabsetzung comatös, reagirt nicht mehr auf optische Reize, jedoch sehr kräftig auf akustische

und zeigt sich für streichende Bewegung sehr empfänglich, wogegen kneifende und stossende Reize kaum beantwortet werden. Bei der 5. Applikation geht das Thier in Folge traumatischer Verletzung der Medulla plötzlich zu Grunde.

2. Versuch.

Kleines Kaninchen, keine Blutung bei der Voroperation. Sofort nach Auflegung eines hirsekorngrossen Krystalles tritt stark dispnoische Athmung ein, die Reflexe, besonders an der Cornea, sind fast auf 0 herabgesetzt, an den Vorderbeinen werden nach einer zweiten gleichen Dosis Lähmungserscheinungen beobachtet. Das Thier, welches nur noch auf Anstossen Bewegungen ausführt, vermag auf dem gestrichenen, jedoch nicht allzu glatten Boden die Vorderbeine nicht am Körper zu erhalten. 10 Minuten nach der zweiten Gabe wird auch dieses Thier soporös, bei geschlossenen Lidern hat es den Kopf auf den weit vorgestreckten Vorderbeinen liegen und ist durch keine Mittel aus diesem Zustande zu erwecken; auf Vorhalten eines Glases mit Aether bewegt es den Kopf nur merklich auf die Seite. Die Dispnoe bleibt constant eine hochgradige und von Zeit zu Zeit gehen kräftige Schauer über den ganzen Körper, die einige Male sich zu krampfhaften Zuckungen der Extremitäten verstärken. Nach etwas über einer Stunde erholt sich das Thier ziemlich plötzlich, immerhin bleiben leichte Paraplegien der Vorderbeine bestehen, die erst am 3. Tage völlig verschwunden sind. Das Thier bleibt am Leben.

3. Versuch.

Grosses Kaninchen, geringe Blutung. Nach Aufstreuen von 0,2 gr. pulverisirten Harnstoffs wird bei vertiefter jedoch regelmässiger Athmung ein gewisser Spasmus bei sämmtlichen Bewegungen, die jedoch nur auf Reize aus-

geführt werden, beobachtet. Innerhalb 5 Minuten verlieren sich diese Erscheinungen gänzlich und eine 2. Dosis von derselben Grösse, hat genau denselben Effect, doch halten die Erscheinungen 8 Minuten an und zeigen sich ganz geringe Zitterbewegungen. Nun werden gtt. III einer concentrirten Lösung aufgebracht, worauf es unter bedeutender Verstärkung der Zitterbewegungen zu einzelnen tonischen Streckungen kommt. Die Körperreflexe sind nur mässig herabgesetzt, der Cornealreflex ist erhalten. Das Thier ruht mit breiter Basis auf und wackelt beständig mit dem Kopf. Da diesmal innerhalb 10 Minuten die Erscheinungen nicht zurückgehen, werden gtt. V derselben Lösung aufgebracht. Es zeigt sich das frühere Bild in verstärktem Masse, nach jedem Anstoss verfällt das Thier in die heftigsten Zitterbewegungen und macht ganz den Eindruck des Beginnes einer Strychninintoxication. Jetzt treten Anfälle von Dispnoe auf, die Athemfrequenz ist 130. Das Thier zeigt Neigung zu abnormen Stellungen, lässt einzelne Beine oft lang abducirt und weit ausgestreckt liegen und zieht sie unter sichtlicher Anstrengung zurück. Bereits Streichen am Kopfe genügt um die heftigsten Zitterbewegungen auszulösen. Spontane Locomotionsbewegungen hat das Thier seit $1^1/_2$ Stunden nicht ausgeführt, jedoch besteht hier kein Coma, wie bei den anderen Versuchen. Die Temperatur wird 2 Stunden nach der ersten Application der Noxe im rectum mit $35{,}45^0$ C. bestimmt. Das Kaninchen hat sich am nächsten Tage vollkommen erholt, der Urin nach 24 Stunden zeigt geringe Zuckermengen, kein Eiweiss.

4. Versuch.

Grosses Kaninchen, mässige Blutung. Vor der Freilegung wurde die Sensibilität mit Rollenabstand auf $8^1/_2$ bis 9 cm. geprüft, Athemfrequenz mit 92, Puls mit 164

und Temperatur mit 39,1 bestimmt. Es wird diesmal sofort eine concentrirte Lösung angewandt und werden davon um 11 Uhr 25 M. gtt. VI auffliessen lassen. Sofort vertieft sich die Respiration, bleibt jedoch regelmässig, die Frequenz derselben steigt auf 98, der Puls auf 170. Andere Erscheinungen treten nicht auf.

11 Uhr 35: gtt. IV. Athmung 104. Puls 176.

11 „ 45: gtt. IV. „ 118. „ 180. Temperatur 37,42° C.

12 Uhr — gtt. V. Diesmal wird die Athmung sofort nach dem Auffliessen der Lösung unregelmässig, worauf nach wenigen Sekunden ein 25 Secunden dauernder Anfall auftritt. Das Thier sucht vergebens das Gleichgewicht zu erhalten, fällt auf die linke Seite, worauf mässige klonische Zuckungen der Extremitäten von einzelnen tonischen Streckungen des Gesammtkörpers unterbrochen, eintreten. Die Bewegungen des sich von selbst wieder aufrichtenden Thieres zeigen von da an einen entschieden spastischen Charakter, dieselben werden jedoch im Gegensatze zu den früheren Versuchen aus eigenem Antrieb, wenn auch selten ausgeführt. Die Athmung nimmt noch immer an Tiefe zu, doch sind die einzelnen Athemzüge sehr kurz. Geichzeitig beginnen auch bei diesem Thiere fibrilläre Zuckungen am Kopfe und Hals und wird Nystagmus am Bulbus beobachtet. Die Körperreflexe sind etwas herabgesetzt, doch zeigt die Sensibilitätsprüfung im Rollenabstand keine nennenswerthe Aenderung. 12 Uhr 15 M. und 12 Uhr 30 M. erhält das Thier nochmals je gtt. IV ohne dass erneute Anfälle auftreten. Die bisherigen Erscheinungen dauern fort, das Thier zeigt grosse Apathie und hat den Kopf mit halbgeschlossenen Lidern auf dem Boden liegen. Der Puls und die Respiration haben jetzt mit 178 und 120 ihr Maximum, die Temperatur mit 36.65

ihr Minimum erreicht. Während letztere von da an wieder steigt, sinken die ersten beiden annähernd zu den Anfangswerthen herab. Die Wunde wird geschlossen und das Thier erholt sich zum folgenden Tage bis auf geringe Paresen der Hinterbeine vollkommen. Zucker konnte im Urin nicht nachgewiesen werden, ebensowenig Eiweiss.

Vergleichen wir die Wirkung des Harnstoffes mit der des kohlensauren Ammoniak, so finden wir eine ungleich geringere Energie jener Noxe, die vielleicht mit darin begründet ist, dass Harnstoff normaliter in den meisten Körpergeweben, wenn auch in geringer Menge vorhanden ist. Ferner ist die Wirkung mit Ausnahme auf die Respiration keine so gleichmässige, was Zeit und Dosis anbelangt. Das Verhältniss von anfänglicher Reizung und darauf folgender Herabsetzung der Reflexe ist kein so scharf ausgebildetes. Epileptiforme Krämpfe, nur in einem Falle vollkommen ausgebildet, waren von kurzer Dauer und geringer Intensität, in den übrigen Fällen zeigte sich in erster Linie eine heftige Irritation des Nervensystems, der allerdings eine mehr oder minder starke Depression nachfolgte. Die verhältnissmässig grossen Dosen, welche nöthig waren um Symptome hervorzurfen, welche denen des urämischen Anfalles ähnlich sind, wurden in allen Fällen gut ertragen und wie es scheint sehr rasch ausgeschieden. Jedenfalls besteht ein Wechselverhältniss zwischen Grösse der Dose und Ausbildung des Anfalles. Von speciellem Interesse ist der Temperaturabfall, der bei kohlensaurem Ammoniak nicht eintrat.

Die hierauf folgenden Versuche mit Kreatinin in Substanz waren völlig resultatlos, kaum dass einige Steigerung der Athemfrequenz zu bemerken war. Die Respiration blieb dabei vollkommen regelmässig, seitens des

Nervensystems konnte weder Steigerung der Erregbarkeit noch Depression beobachtet werden.

Gruppe III.
Natron- und Kalisalze.

1. Versuch.
Kohlensaures Natron.

Es sind Lösungen 5% und 10% hergestellt. Sofort nach dem Auffliessen von gtt. III einer 5% Lösung erfolgt unter gellendem Aufschreien ein heftiger klonischer Anfall, wobei das Thier im Gegensatz zu den bisherigen Experimenten den Kopf emporzuhalten versucht. Sodann verliert das Thier die Fähigkeit sich aufrecht zu erhalten und liegt mit starkem Pleurothotonus der linken Seite auf dem Boden. Nach 1½ Minuten ist der Anfall vorüber, jedoch besteht noch hochgradige Contraction besonders der langen Rückenmuskeln. Die Athmung zeigt sich nur vertieft, sonst normal. Das Thier liegt stets auf derselben Seite und setzt einem Bewegungswechsel den grössten Widerstand entgegen. Die Pupillen, welche sich während des Anfalles verkleinert haben, sind fast punktförmig geworden, der Cornealreflex ist bedeutend herabgesetzt. Innerhalb 15 Minuten erfolgt allmählig restitutio ad integrum, das Thier erhebt sich spontan und frisst einige vorgeworfene Körner mit anscheinendem Wohlbehagen. Nun werden gtt. III der 10% Lösung verwendet. Die Reaction erfolgt erst nach 10 Secunden, ist weniger heftig, sonst aber dem ersten Anfalle vollkommen ähnlich bis auf den diesmal rechts auftetenden Pleurothotonus. Schon nach 10 Minuten hat sich das Thier erholt und zeigt keinerlei Lähmungserscheinungen. Abermals bekommt es gtt. III der 5% Lösung. Der Eintritt des Anfalles erfolgt erst nach 16 Secunden, das Thier schreit

diesmal nicht, es kommt zu Pleurothotonus der rechten Seite, der Charakter des Anfalles ist zwar eben so ausgeprägt, jedoch die Intensität abermals geringer als bei der zweiten Dosis. Nach 10 Minuten hat sich das Thier vollkommen erholt und sind auch in den folgenden Tagen keinerlei Störungen wahrzunehmen.

2. Versuch
Schwefelsaures Natron.

Lösungen von 2.5, 5.0 und 10%. Nach Auffliessen von gtt. V der ersten Lösung zeigt sich ganz geringe Erregung, die sich durch vermehrte Bewegung und eine Steigerung der Respiration von 90 auf 130 äussert. Ein Spasmus in den Bewegungen ist nicht zu erkennen. 6 Minuten später bekommt das Thier gtt. V der 5% Lösung. Sofort wird die Athmung unregelmässig, es treten eigenthümlich breite Schrittbewegungen, die besonders an den Hinterextremitäten ausgezeichnet sind, auf, ferner zeigen sich zitternde Bewegungen des ganzen Körpers. Die Körperreflexe sind herabgesetzt, die Athemfrequenz ist auf 160 gestiegen. Nach 1½ Minuten treten unter lautem Aufschrei und Koth- und Urinausstossung heftige klonische Zuckungen auf, die 15 Secunden anhalten. Nach dem Anfall ist die Pupille punktförmig, Corneal- und Conjunctivalreflex herabgesetzt. 10 Minuten später werden gtt. V der 10% Lösung applicirt. Sofort springt das Thier unter gellendem Aufschreien hoch auf, rennt in kurzen geraden Zügen dreimal im Zimmer herum, fällt auf die rechte Seite, krümmt sich in Emprosthotonus, der durch tonische Streckungen unterbrochon wird. Der Anfall dauert 35 Secunden, worauf das Thier sich spontan aufrichtet und sich gut in Gleichgewichtslage erhält. Bei den aus eigenem Antrieb ausgeführten Bewegungen zeigen

sich leichte Paresen der Hinterbeine. Athemfrequenz ist jetzt nur mehr 150, dagegen sichtlich vertieft. Der Puls zeigt 200 Schläge gegen 160 vor der Freilegung der Medulla. Sämmtliche Reflexe sind total aufgehoben. Noch eine Stunde nach dem letzten Anfall zeigt das Thier leichte Zuckungen an den Hautdecken, wie wenn es fröre, doch zeigt die Temperatur, welche vor dem Versuch 38.25 stand, 37.95° C. Der Urin nach 24 Stunden enthielt geringe Zuckermengen. das Thier bleibt munter.

3. Versuch.
Schwefelsaures Kalium.

Es werden gtt. V einer 5% Lösung applicirt. Das Thier wird unter Steigerung der Athemfrequenz unruhiger und macht Reitbahnbewegungen bald rechts, bald links herum. Erst nach 1½ Minuten treten unter langgezogenem klagenden Schreien klonisch-tonische Krämpfe von einer Intensität auf, wie sie nur beim kohlensauren Ammoniak sich zeigten. Auch hier setzt sich das Thier in sich zusammen und hält den Kopf hoch empor. Bald jedoch verliert es das Gleichgewicht und liegt während des 2 Minuten anhaltenden Anfalles abwechselnd in Opisthotonus und Emprosthotonus. Respiration und Puls sind kolossal gesteigert, so das keine Zählung mehr möglich, die Pupille punktförmig contrahirt, alle Reflexe absolut aufgehoben. Diesem Hauptanfalle folgen in den nächsten Minuten mehrere kürzere von ähnlichem Charakter. Puls- und Athemfrequenz halten sich längere Zeit auf gleicher Höhe, wobei alle 9 bis 10 Athemzüge 2 bis 4 laut schnappende dispnoische Respirationsbewegungen erfolgen, während deren jedesmal krampfhafte Drehungen im Halsgelenk auftreten, die dem Thiere sehr schmerzhaft zu sein scheinen. Die Schleimhäute des Maules

sind tief cyanotisch verfärbt. Plötzlich kommt es in beiden Augen zu lebhaftem Nystagmus mit Drehung genau um die vertikale Achse, der 5 Minuten anhält. Die Athmung ist mittlerweile bedeutend langsamer geworden, während der Puls noch immer fliegt. Abermals treten geringe über den ganzen Körper verbreitete klonische Krämpfe auf, zu denen sich später von Zeit zu Zeit tonische Streckungen hinzugesellen, die theils den ganzen Körper, theils nur einzelne Muskelgebiete beherrschen. Bereits ist eine Stunde seit Application der Noxe verstrichen und noch immer liegt das Thier auf derselben Seite; die Körperreflexe haben sich etwas gehoben, während Conjunctiva und Cornea absolut unempfindlich sind. Das dispnoische Luftschnappen hat fast gänzlich aufgehört, die Respiration ist oberflächlich und die Zahl der Athemzüge normal. Beugebewegungen in den Gelenken treffen auf bedeutenden Widerstand. Der Herzschlag ist schwach, die Athmung wird unregelmässig und schwächer, es tritt deutlich Stockesches Phänomen ein. Die Bulbi beginnen aufs Neue zu oscilliren, diesmal im schrägen Meridian. Jedem Aussetzen der Athmung entspricht jetzt ein schwacher Tonus des ganzen Körpers, dann kommen wieder 5 bis 8 Athemzüge. Das Thier reagirt energisch auf optische und akustische Reize, beriecht vorgehaltene Gegenstände, ist jedoch nicht im Stande das aufgehobene Bein oder den Kopf auch nur langsam sinken zu lassen, geschweige denn zu halten. Die Temperatur im rectum beträgt 36.8° C. Das Thier geht 2¼ Stunden nach der Operation unter einem spontan auftretenden klonischen Anfall von wenig Sekunden zu Grunde.

Das Auffallendste bei der Wirkung der Alkalisalze war im Gegensatz zum Harnstoff und vor Allem zum

kohlensauren Ammoniak das Fehlen soporöser Zustände; das Nervensystem war heftig irritirt, jedoch blieb das Sensorium frei. Die Thiere machten spontane Bewegungen und waren nie directionslos. Bei Fröschen ergaben dieselben Alkalisalze und ausserdem noch Versuche mit Chlorkalium und salpetersaurem Kalium ähnliche Resultate. Dieselben gingen entweder unter den heftigsten Krämpfen rasch zu Grunde, oder erholten sich sehr bald, ohne dass soporöse Zustände oder Lähmungen nachfolgten.

Die hierauf folgenden Versuche wählten als Noxe die gesammten Urinbestandtheile des Kaninchenharnes.

Gruppe IV.
Gesammte Urinbestandtheile.

1. Versuch.

Grosses Kaninchen, mässige Blutung. Ganz frischer Urin wird bei möglichst geringer Erhitzung langsam auf ein Drittel eingeengt. Hiervon werden 3 Mal nach einander in Abständen von 3 Minuten je 4 Tropfen auffallen gelassen. Beim ersten Mal kommt es sofort zu Steigerung der Athemfrequenz, es erfolgen lebhafte Bewegungen, die innerliche Unruhe erkennen lassen. Die Reflexerregbarkeit ist erhöht, die Pupillen zeigen sich stark, jedoch ungleich dilatirt. Bei der zweiten Application wird die Respiration auch unregelmässig, die Frequenz ist von 74 auf 92 gestiegen, der Puls ist kaum verändert, dagegen ist die Reaction auf Conjunctivalreiz bereits herabgesetzt. Nach der 3. Application kommt es sofort zu einem $1^1/_4$ Minute dauernden epileptiformen Anfall, der an Intensität den Erscheinungen bei Anwendung des kohlensauren Ammoniaks nur wenig nachgiebt. Zu Lautäusserungen kommt es nicht, dagegen treten sehr heftige Kieferkrämpfe mit Zähneknirschen auf. Das Thier liegt mit breiter Basis

vollkommen erschöpft da, zeigt stark vertiefte kurze Athemzüge, die zuweilen dispnoischen Charakter annehmen. Sämmtliche Reflexe sind herabgesetzt; Reize, die auf den Geruch berechnet sind, werden nur gering, solche für Auge und Gehör gar nicht beantwortet. Bringt man das Thier in irgend eine Lage, auch die denkbar unbequemste, so verändert es dieselbe nur im Falle des Heruntersinkens; der ganze Körper ist ohne jedweden Halt, die gesammte Muskulatur total erschlafft. $^3/_4$ Stunde bleibt das Thier so liegen, ohne eine Bewegung zu machen, ohne dass sich wesentliche Aenderungen zeigten. Allmälig wird die Respiration wieder ergiebiger, die Muskulatur gewinnt einen gewissen Tonus, das Thier vermag den Kopf wieder zu tragen, zieht die Extremitäten dicht an den Leib und macht nach einer Weile sogar ein sogen. „Männchen." Vorgeworfene Körner werden begierig gefressen und scheint das Thier bis auf die noch ziemlich darniederliegenden Reflexe und geringe Paresen der Hinterbeine wieder hergestellt. In dem Urin nach 24 Stunden ist weder Zucker noch Eiweiss. Paresen sind verschwunden. Gleichwohl ist das Thier am 4. Tage todt. Die Kopfwunde, die stets unter Karbolreinigung geschlossen wurde, ist rein und geschlossen, bei der Section findet sich die Leber mit vielen Psorospermien-Knoten durchsetzt, sonst nichts Abnormes.

2. Versuch.

Kleines Kaninchen, keine Blutung. Dieses Mal wird frisch gelassener Kaninchenharn verwendet. Beim 6. auffallenden Tropfen wird die Respiration unregelmässig und unter Pupillencontraction kommt es wenige Secunden später zu leichten klonisch-tonischen Krämpfen. Hierauf tritt ein leicht soporöser Zustand ein, der nach 15

Minuten wieder verschwunden ist. Eine zweite gleiche Dosis ruft nur Respirationsveränderung und neues Coma, jedoch keine Krämpfe hervor. Diese treten erst bei der dritten Gabe wieder in leichtem Grade auf und sind von Gliederzittern gefolgt, das an die Erscheinungen bei Paralysis agitans erinnert. Die Reflexe sind mässig herabgesetzt, Athmung ist vertieft, jedoch wieder regelmässig. Nach einer Stunde erst hat sich das Thier bis auf leichte Paresen der Vorderbeine erholt, die zum folgenden Tage verschwunden sind. Bleibt leben.

3. Versuch.

Hier wird Urin verwandt, der unter leichter Bedeckung 24 Stunden gestanden hat. Die Reaction ist stark alkalisch, es macht sich Ammoniakgeruch bemerklich. Schon beim 3. auffallenden Tropfen setzen klonische Krämpfe ein, die unter bedeutender Steigerung der Athemfrequenz sehr rasch hochgradige Prostration zur Folge haben. Sonst bietet der Fall nichts Neues. Das Thier erholt sich zum folgenden Tag vollkommen.

Die Wirkung der gesammten Harnbestandtheile kommt offenbar in ihren Erscheinungen dem klinischen Bilde eines acuten urämischen Anfalls am nächsten, hat jedoch ausserdem mit den Symptomen bei Vergiftung mit kohlensaurem Ammoniak Vieles gemein. Man hat es durch die Grösse der Gabe vollkommen in der Hand, nur comatöse Zustände und epileptiforme Krämpfe mit Coma hervorzurufen, was bei kohlensaurem Ammoniak wegen der Intensität des Reizmittels nicht in dem Maasse gelingt. Der Harnstoff ergab bei sämmtlichen Versuchen ein weniger typisches Bild, nach vorangegangener hochgradiger Erregung kam es wohl auch zu Depression, doch trat dieselbe verhältnissmässig spät und erst nach fortge-

gesetzt grösseren Dosen auf. Krampferscheinungen waren nur in einem Falle ausgebildet und könnte es sich dabei recht wohl um eine Umsetzung des Harnstoffes in das Ammoniumcarbonat handeln. Die Alkalisalze endlich hatten mit dem urämischen Anfall nur die Irritation des Nervensystems gemein, eine Depression bei geringen Gaben oder als Folge des Anfalls war in keinem Falle ausgeprägt. Dass in keinem der oben dargestellten Versuche von Erbrechen, dem fast constanten Symptome schwerer urämischer Anfälle, die Rede war, erklärt sich aus dem angewandten Versuchsmaterial, indem Kaninchen überhaupt nicht erbrechen können. Wenn mehrmals von Sehstörungen die Rede war, so gründete sich die Erkennung derselben darauf, dass die Thiere auf optische Schreckreize in keiner Weise reagirten, vor Allem jedoch auf folgenden einfachen Versuch. Die Thiere wurden auf einen niedrigen Tisch gesetzt und nun zur Vorwärtsbewegung veranlasst. Waren Sehstörungen vorhanden, so schritten sie arglos über die Kante und kamen so zu Fall.

Wenn wir endlich die sämmtlichen vorliegenden Versuche noch ein Mal kurz zusammenfassen, so sind es in erster Linie die Versuche mit den gesammten Harnbestandtheilen, welche unser Interesse erwecken. Das Bild, welches sich uns hierbei darbietet, erinnert vor Allem an die schweren Formen der acuten Uraemie und dieser Versuch kommt wohl auch den natürlichen Verhältnissen am nächsten. Ob nun speziell das kohlensaure Ammoniak das wirksamste Moment ist, ob bei den epileptiformen Krämpfen die Alkalisalze eine hervorragende Rolle spielen, ist auch aus diesen Untersuchungen nicht mit Sicherheit zu erkennen. Die Letzteren scheinen allerdings eine Intensität zu besitzen, welche dem kohlensauren Ammoniak nicht zukommt. Bei der Anwendung von 3 Tropfen einer

5% Lösung von kohlensaurem Natron erfolgten unter gellendem Aufschreien die heftigsten klonisch-tonischen Krämpfe. Diese 3 Tropfen repräsentiren aber nur 0,01 gr. des Salzes, eine Menge, die bei dem Ammoniumcarbonat noch keinerlei Erscheinungen machte. Ferner wurde die Depression des Nervensystems, wie sie ja für Uraemie pathognomonisch ist, bei den angewandten Alkalis stets vermisst. Sie konnte dagegen durch geringe Dosen des kohlensauren Ammons gesondert zur Anschauung gebracht und durch Steigerung derselben und hierdurch bedingten epileptiformen Anfall verdeckt werden, um erst wieder voll zur Geltung zu kommen, nachdem die stürmischen Erscheinungen des letzteren vorüber gegangen waren. Wesentlich indifferenter als diese beiden Noxen erwies sich der Harnstoff. Erst bei grösseren und fortgesetzten Gaben kam es zu Erscheinungen, die in der That mit dem urämischen Anfall eine gewisse Ähnlichkeit hatten, doch bleibt die Frage noch offen, ob unter diesen Verhältnissen nicht Umsetzungen in kohlensaures Ammoniak stattfinden, so dass der Haupteffect des Harnstoffs doch wieder auf dieses zurückzuführen wäre. Jedenfalls wäre es von Interesse zu untersuchen, ob nicht unter dem Einfluss der Phosphorsäure oder des Lecithin erst im Gehirn Umsetzung des Harnstoffes erfolgen kann. So würde es sich auch erklären, warum man bei Blutanalysen bei reichem Harnstoffgehalt so selten Ammoniak gefunden hat.

Wir kommen also am Schluss dieser Studie zu dem Satze: Rückaufnahme der gesammten Harnbestandtheile vermag Erscheinungen herbeizuführen, die mit dem klinischen Bild des urämischen Anfalls die grösste Ähnlichkeit besitzen und zwar scheint hierbei durch die Alkalisalze die Irritation, durch das kohlensaure Ammoniak die Depression des Nervensystems bedingt zu sein.

Am Schlusse dieser Arbeit spricht Verfasser Herrn Prof. Dr. Landois für die gütige Ueberweisung des Themas und die bei der Bearbeitung desselben so oft und bereitwillig geleistete Unterstützung seinen ehrerbietigsten Dank aus.

Literatur.

Bei vorstehender Arbeit wurde folgende Literatur benutzt:

Dr. Siegmund Oppler: Beiträge zur Lehre von der Uraemie.
Dr. Alexander Petroff: Zur Lehre von der Uraemie.
Prof Dr. Rosenstein: Das kohlensaure Ammoniak und die Uraemie.
Dr. David Ferrier: Die Functionen des Gehirns.
Prof. Dr. Wagner: v. Ziemssens Handbuch, Band: Nierenkrankheiten.
Prof. Dr. Landois: Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 4. Auflage.
Prof. Dr. Eulenburg: Realencyclopädie der gesammten Heilkunde, Bd. II.

Lebenslauf.

Eduard Papellier, geboren am 11. September 1860 zu Erlangen, Sohn des königlich bayrischen Regierungsrathes, Reichstagsabgeordneten Dr. August Papellier und dessen Gattin, Mathilde Papellier, geborene von Staudt, erhielt seinen Elementar-Unterricht in der Familie und besuchte sodann die Lateinschule resp. das Gymnasium zu Erlangen, München und Bayreuth. Letzteres verliess er im Herbst 1880 mit dem Zeugniss der Reife und bezog nun die Universität München, um sich dem Studium der Naturwissenschaften zu widmen. Im dritten Semester trat er jedoch zum Studium der Medizin über und absolvirte Ende des vierten Semesters das tentamen physicum. Ostern 1883 vertauschte er die Universität zu München mit der zu Greifswald, um hier sein medizinisches Studium zu beenden. Am 24. Januar bestand er daselbst das examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren Professoren und Dozenten:

In München:

Geheimer Rath Professor Dr. von Siebold: Zoologie und vergleichende Anatomie.

Professor Dr. von Jolly: Physik.

Professor Dr. Baeyer: Anorganische und organische Chemie, praktische Arbeiten im chemischen Laboratorium.

Professor Dr. Radlkofer: Allgemeine und spezielle Botanik.

Professor Dr. Hartig: Pflanzen-Anatomie und Physiologie. Mikroskopisch-botanische Arbeiten.

Professor Dr. von Zittel: Paläontologie und Geologie.

Professor Dr. Spangenberg: Zoologisch-zootomische Arbeiten.

Professor Dr. Rüdinger: Descriptive Anatomie. Präparirübungen. Topographisch-chirurgische Anatomie.

Professor Dr. Kupffer: Anatomie der Sexualorgane. Histologie, Entwickelungsgeschichte. Histologischer Kursus.

Professor Dr. Rüdinger und Kupffer: Anatomisches Seminar.
Professor Dr. von Voit: Physiologie.
Professor Dr. Bollinger: Allgemeine Pathologie. Pathologische Anatomie.
Geheimer Hofrath Professor Dr. von Hecker: Theorie der Geburtshilfe.
Professor Dr. von Ranke: Ausgewählte Kapitel der Nervenphysiologie.
Professor Dr. Ritter von Nussbaum: Allgemeine Chirurgie. Chirurgische Klinik.
Geheimer Rath Professor Dr. von Ziemssen: Spezielle Pathologie und Therapie.
Professor Dr. Bauer: Kursus der physikalischen Diagnostik.
Professor Dr. Tappeiner: Physiologische Chemie.
Dr. Messerer: Verbandkurs.

In Greifswald:

Dr. Beumer: Oeffentliche Gesundheitspflege.
Prof. Dr. Credner: Orographie und Hydrographie der Alpen. Ueber den Einfluss der physikalisch-geographischen Verhältnisse der Erdoberfläche auf die Menschheit.
Professor Dr. Eichstedt: Syphilis.
Professor Dr. Grohé: Demonstrativer und praktischer Kursus der pathologischen Anatomie.
Professor Dr. Landois: Arbeiten im physiologischen Laboratorium.
Geheimer Rath Professor Dr. Mosler: Physikalische Diagnostik; Medizinische Klinik und Poliklinik.
Geheimer Rath Professor Dr. Pernice: Geburtshilflicher Operationskurs; Gynäkologische Klinik.
Professor Dr. Schirmer: Ophthalmoskopischer Kurs; Augenklinik.
Professor Dr. Vogt: Chirurgische Klinik und Poliklinik.

Allen diesen seinen verehrten Lehrern spricht Verfasser an dieser Stelle seinen ehrerbietigsten Dank aus, ganz besonders aber Herrn Geheim-Rath Professor Dr. Mosler, an dessen Klinik er während eines Semesters die Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten bekleiden durfte.

Thesen.

I.

Der Resorptionsvorgang Seitens der Epithelien der Darmschleimhaut ist auch bei Vertebraten ein theilweise mechanischer.

II.

Die Anwendung des ferrum candens in Form der galvanokaustischen Schlinge bei ulcus serpens der Cornea ergiebt gute Resultate.

III.

Der Rückgang der Pocken wird häufig zu sehr auf Rechnung des Impfens gesetzt, ohne dass man speciell bei dieser Infectionskrankheit dem gewaltigen Aufschwung der sanitären Verhältnisse überhaupt, und ganz besonders in den grossen Städten, gerecht wird.